

BÁO CÁO CA BỆNH THẬN ĐA NANG MANG ĐỘT BIẾN GEN WT1 TẠI BỆNH VIỆN NHỊ ĐỒNG 1

Phạm Quỳnh Mai Trang¹, Nguyễn Thị Thanh Tuyền¹,
Nguyễn Thị Thanh Hương¹, Chu Thị Hồng Phượng¹

TÓM TẮT

Đột biến gen Wilms tumor suppressor-1 gene (WT1) gây bệnh lý WT1 đặc trưng bởi tam chứng bệnh cầu thận, bất thường cơ quan sinh dục, bướu ác tính. Bệnh thận đa nang được báo cáo gây ra bởi ba đột biến gen PKD1, PKD2, and PKHD1. Đột biến gen ức chế khối u Wilms-1 (WT1) có liên quan đến bệnh cầu thận, rối loạn phát triển giới tính và khối u Wilms.

Mục tiêu: Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh thận đa nang trên một bệnh nhân nam sơ sinh 22 ngày tuổi mang đột biến gen WT1 và COL4A4, biểu hiện chính là thận to hai bên giống bệnh thận đa nang lặn nhiễm sắc thể thường (AKRPD) và không phát hiện được ba đột biến PKD1, PKD2 và PKHD1.

Kết quả: Bệnh nhân có biểu hiện suy thận thiếu niệu, phù toàn thân và tinh hoàn ẩn hai bên, không ghi nhận bất thường bẩm sinh cơ quan gan-mật và phổi. Trẻ tử vong lúc 47 ngày tuổi. Cha mẹ không cùng huyết thống và khỏe mạnh. Người anh trai mắc bệnh thận tương tự tử vong 21 ngày tuổi. Phân tích trình tự 4500 gen bằng CES cho thấy trẻ sơ sinh mang dị hợp tử về biến thể WT1 p.Arg467Gln gây bệnh. Đây là một biến thể mới nhưng phù hợp với đặc điểm gây bệnh

của phân lớp thứ ba do WT1 mã hóa một yếu tố phiên mã của một lại protein cần thiết cho sự phát triển thận, tiết niệu-sinh dục gây ra hội chứng Denys-Drash. Bệnh nhân cũng dị hợp tử về biến thể COL4A4 p.Gly 864Val là biến thể không rõ ràng về tác động của gen này đến tình trạng lâm sàng (VUS). Không tìm thấy đột biến ở gen PKD1, PKD2 và PKHD1. Bộ nhiễm sắc thể nhân là 46XY và không có biến thể số lượng bản sao đáng kể nào trong bộ gen.

Kết luận: Các đặc điểm nổi bật của PKD ở trẻ sơ sinh của chúng tôi với biến thể WT1 p.Arg467Gln cho thấy WT1 có thể đóng một vai trò trong việc phát triển các kiểu hình PKD thông qua tương tác với các gen gây bệnh thận đa nang chưa được xác định.

Từ khóa: Bệnh thận đa nang, u Wilms, suy thận, đột biến PKD, WT1/COL4A4.

SUMMARY

A CASE OF NEONATAL POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE WITH WT1 MUTATIONS OF CHILDREN'S HOSPITAL 1 IN HOCHIMINH CITY – VIETNAM

Background: Mutations of the Wilms tumor suppressor-1 gene (WT1) are associated with glomerulopathy, disorders of sexual development, and Wilm's tumor.

Objectives: We report an unusual case of a 22 day-old male neonate with WT1 mutation, whose principal manifestation is a bilateral enlarged kidneys that mimic the autosomal recessive polycystic kidney disease.

Methods: a case report.

¹Bệnh viện Nhi Đồng 1 TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quỳnh Mai Trang
ĐT: 0987055562

Email: pqmtrang.ckinh120@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 12/3/2024

Ngày phản biện khoa học: 28/3/2024

Ngày duyệt bài: 2/5/2024

Results: The patient presented an oligonuric renal failure, edema, and bilateral undescended testis, with no apparent developmental defects in hepato-biliary and lung systems, and died at postnatal 32 days. The parents are non-consanguineous and healthy. Elder brother who had similar kidney disease died at age day 47. Clinical Exome Sequencing analysis (CES) for the 4500-gene panel revealed the neonate to be heterozygous for a pathogenic WT1 p.Arg467Gln variant, which is a novel but substitutes a hot-spot residue of the 3rd zinc finger motif that causes a Denys-Drash syndrome. The patient was also heterozygous for a COL4A4 p.Gly 864Val variant of uncertain significance (VUS). No mutations were found in genes of PKD1, PKD2, and PKHD1. Copy number variation sequencing showed a 46XY karyotype and no apprecable copy number variations throughout the genome.

Conclusions: The predominant features of PKD in our neonate with WT1 p.Arg467Gln variant suggest that WT1 may play a role in development of the PKD phenotypes through interaction with as-yet undefined cystogenic genes.

Keywords: Polycystic kidney, Wilms tumor, renal failure, PKD, WT1/COL4A4 mutations.

I. TỔNG QUAN

Đột biến của gen ức chế khối u Wilms-1 (WT1) đặc trưng bởi bộ ba rối loạn gồm bệnh lý cầu thận, phát triển giới tính bất thường và các khối u ác tính (khối u Wilms, khối u ác tính tuyến sinh dục). WT1 mã hóa yếu tố phiên mã cho một loại protein có tên - ngón tay kẽm (zinc-finger type)- cần thiết cho sự phát triển của thận, niệu-sinh dục⁷. Đột biến gen WT1 được chia làm 3 phân lớp gây ra 3 bệnh cảnh khác nhau: Denys-Drash syndrome (DDS), hội chứng Frasier và u tế bào mầm (gonadoblastoma). Trong đó hội chứng Denys-Drash (DDS) với đột biến điểm

ở exon thứ tám hoặc thứ chín do ảnh hưởng đến một loại protein “ngón tay-kẽm” (zinc-finger type), protein này thuộc loại liên kết với DNA³. Hội chứng Frasier với đột biến ở intron 9 dẫn đến sang thương xơ hóa cầu thận khu trú từng vùng (FSGS)¹. Ngoài ra đột biến gen WT1 còn liên quan đến hội chứng WAGR (khối u Wilms, dị tật móng mắt, dị tật sinh dục niệu và chậm phát triển trí tuệ) với mất đoạn nhiễm sắc thể 11p13^{3,1}.

Bệnh nhân DDS biểu hiện bệnh cầu thận (95%), thường phát triển hội chứng thận hư kháng steroid (SRNS) ở tuổi khởi phát trung bình là 1,37 tuổi (khoảng 0,01-17) và tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối. Các khối u Wilms thường gặp khoảng 40% thể khởi phát sớm (tức là độ tuổi trung bình 1,3-1,6 tuổi, trong khoảng 0-4,5 tuổi) so với các khối u không rõ nguyên nhân hoặc bướu thận Wilms hai bên.

Bệnh thận đa nang (PKD) là một nhóm rối loạn không đồng nhất, khởi phát nhiều lứa tuổi khác nhau, từ trong tử cung (hiếm gặp) đến các biểu hiện ở tuổi trưởng thành (phổ biến hơn)⁵. PKD lặn nhiễm sắc thể thường (ARPKD) là do đột biến hai alen của gen PKHD1 (mã hóa fibrocystin, FPC [MIM: 606702]). Các bệnh nhân ARPKD thường có thận tăng âm (khối echo vùng bụng) trong tử cung hoặc khi còn nhỏ với tỷ lệ tử vong đáng kể ở trẻ sơ sinh và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) ngay trong thời kỳ trẻ em. Bệnh thận đa nang di truyền trội (ADPKD) thể khởi phát sớm là chẩn đoán phân biệt chính cho bệnh thận đa nang di truyền lặn (ARPKD.) ADPKD là bệnh thận di truyền thường gặp nhất với tần suất 1/1000. Thể bệnh này thường khởi phát ở người lớn với đặc điểm nang thận hai bên, tiến triển và thường tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối ở 60-70 tuổi. Bệnh này gây ra do hai gen PKD1

(85%, MIM# 601313; 16p13.3) hoặc PKD2 (15%, MIM# 173910; 4q21)⁶. Hiếm khi (<1% trường hợp), ADPKD có thể biểu hiện trong tử cung hoặc trong thời kỳ sơ sinh, tương tự như ARPKD. Các kiểu hình PKD gây bệnh cảnh nặng trong giai đoạn sớm có thể liên quan sự tương tác của hai gen đồng hợp tử hoặc một đột biến de novo mới với gen PKD hoặc các di truyền tế bào khác.^{2,4}

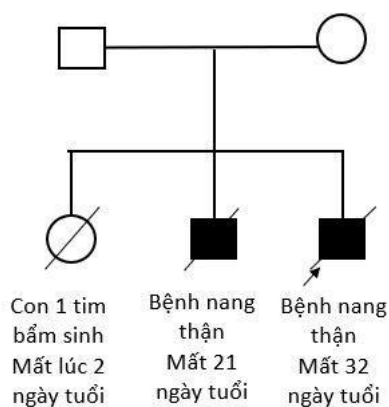
Về mặt di truyền học, các gia đình có con mắc bệnh thận đa nang di truyền trội khởi phát sớm có nguy cơ tái phát cao bệnh tương tự đối với các anh chị em bị ảnh hưởng, cho thấy một biến đổi gen di truyền phổ biến có thể ẩn dưới kiểu hình nghiêm trọng sớm.

Chúng tôi báo cáo trường hợp hội chứng Denys-Drash ở trẻ sơ sinh bất thường với PKD khởi phát sớm, và mang hai đột biến sai nghĩa dị hợp tử ở hai gen WT1 và COL4A4 đồng thời. Kiểu hình bệnh thận đa nang có

thể liên quan đến chính đột biến DDS WT1 (bệnh u nguyên bào thận) hoặc cùng tồn tại một biến thể khác, ở COL4A4 hoặc các gen khác chưa được phát hiện (PKD).

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Một bé trai sơ sinh 22 ngày tuổi nhập viện Nhi Đồng 1 vì thiếu niệu kèm phù. Trẻ sinh thường đủ tháng, đủ cân (thai 38 tuần 6 ngày) với Apgar 7/8. Mẹ 39 tuổi khi mang thai và chưa ghi nhận bệnh lý bất thường. Quá trình mang thai không có hiện tượng thiếu ối hay bất thường khác trên siêu âm tiền sản. Bố (lúc sinh con 40 tuổi) và mẹ đều khỏe mạnh. Bé là con thứ ba và ba mẹ không cùng huyết thống. Con đầu (gái) chết do bệnh tim bẩm sinh lúc 2 ngày tuổi vào năm 2011. Con thứ hai (trai) chết lúc 21 ngày tuổi, do bệnh thận tương tự là trẻ đầu tiên trong phả hệ, năm 2013 (Hình 1).



Hình 1: Sơ đồ phả hệ gia đình

Trẻ đã được nhập viện trước đó lúc 12 ngày tuổi, lý do nghi ngờ bất thường thận, điều trị không dùng thuốc độc thận. Trong đợt bệnh này, bệnh nhi ói và tiêu chảy kéo dài khoảng 10 ngày. Lúc nhập viện, bé có tình trạng mất nước kéo dài dẫn đến rối loạn điện giải và nhiễm toan chuyển hóa và không có suy hô hấp. Cân nặng hiện tại 3200 gram (cân nặng khi sinh 2500 gram).

Khám thực thể khi nhập viện trẻ bụng chướng và phù, không có vàng da và gan lách to. Cơ quan sinh dục ngoài nam giới, sưng nề do phù toàn thân nhưng về kiểu hình bình thường, lỗ tiểu không đóng thấp, tinh hoàn không sờ thấy trong bìu. Trẻ được đặt thông tiểu dễ dàng bằng Folley số 6 (d=2,0mm), rút ra ít nước tiểu từ bàng quang (dưới 5ml). Công thức máu toàn phần cho

thấy tình trạng thiếu máu (Hb, 9,4g/dl; Hct, 26,4%; MCV 84,1 fl; MCH, 29,9pg). Các xét nghiệm sinh hóa: albumin huyết thanh giảm thấp 1,91g/dl, hạ natri máu (Na, 105,8mmol/L), hạ canxi máu (0,8 mmol/L) và creatinine tăng cao (734,3mmol/L), độ lọc cầu thận giảm nặng GFR <

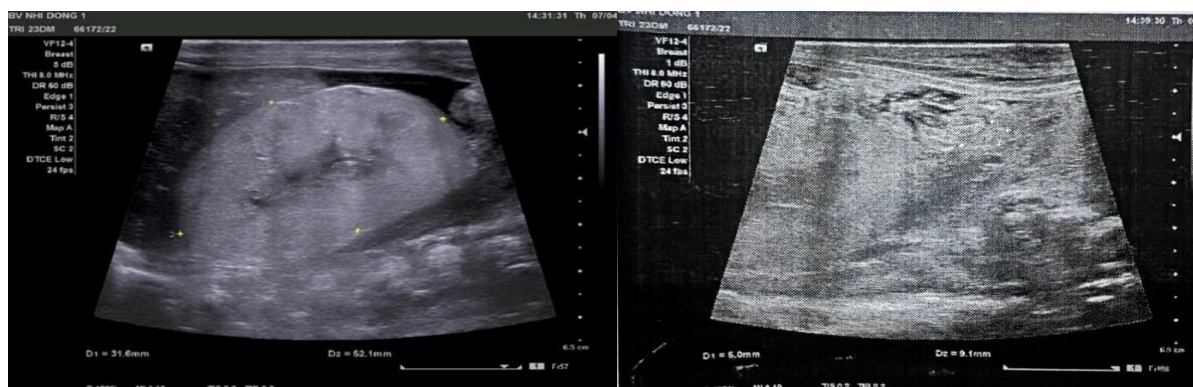
10ml/phút/1,73m² da. Khí máu động mạch nhiễm toan chuyển hóa nặng có kiềm hô hấp bù trừ (pH 7,163, pO₂ 98 mmHg, pCO₂: 26 mmHg, HCO₃: 8,9 mEq/L, BE -19,8mEq/L). Men gan và nồng độ bilirubin huyết thanh trong giới hạn bình thường.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm bất thường trong đợt nhập viện

Công thức máu	Kết quả	Sinh hóa máu	Kết quả
Bạch cầu	13,300 /ul	Natri	105 mmol/l
Hemoglobin	9,4 g/dl	Kali	5,77 mmol/l
Hct	26,4%	Calci ion hóa	0,8 mmol/l
MCV	84 fl	Ure	19 mg/dL
MCH	29,9 pg	Creatinin	734 mmol/l
Tiểu cầu	350 x 10 ³ / ul	Glucose máu (mg%)	73
Khí máu Động mạch		CRP	1,25 mg/dL
pH	7,16	Lactate	2,34 mg/dL
pCO ₂	26 mmHg	NH ₃	112 umol/L
PO ₂	98 mmHg	Ketone/máu	Âm tính
HCO ₃ –	8,9 mmol/L	Albumin	1,9 g/dL
BE	-19,8 mmol/L	Protein toàn phần	2,93 g/dL

X-quang ngực bóng tim không to và không hình ảnh thiếu sản phổi, loại trừ khả năng xảy ra hội chứng Potter (thiếu ối và các dị tật xảy ra từ trong tử cung do hậu quả bệnh lý thận bào thai). Về mắt và tứ chi không ghi nhận bất thường. Siêu âm bụng thấy thận hai bên kích thước to (thận phải, 32x54mm; thận trái 36x53mm) (Hình 2). Cả

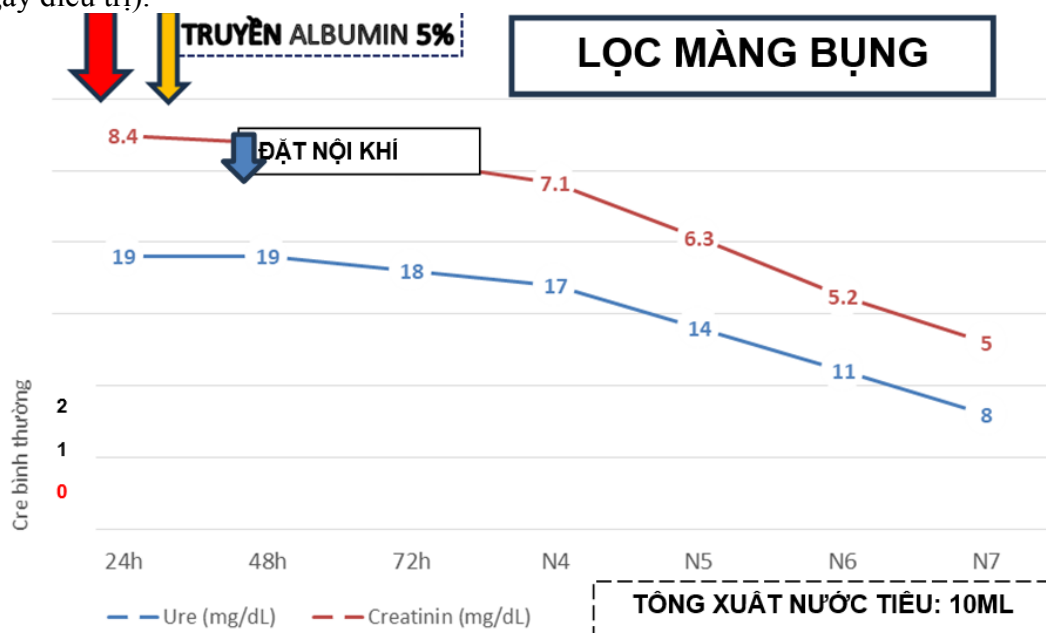
hai thận đều có chủ mô thận dày, mất phân biệt cấu trúc tủy vỏ và có nang nhỏ (đường kính 2,5mm) trong nhu mô thận. Gan và đường mật không có dấu hiệu bất thường hoặc xơ hóa. Trẻ có tinh hoàn ẩn 2 bên, nằm trong ổ bụng.



Hình 2: Hình ảnh siêu âm thận to 2 bên thận to hai bên và tinh hoàn ẩn 2 bên

(*nằm trong ổ bụng*)

Mặc dù được lọc màng bụng tích cực và điều trị kháng sinh phổ rộng thích hợp, truyền các chế phẩm máu nhưng tình trạng suy thận không cải thiện, creatinine huyết thanh cao, vô niệu kéo dài. Trẻ diễn tiến tới suy hô hấp, giảm tiểu cầu nặng và tử vong lúc 47 ngày tuổi (sau 25 ngày điều trị).



Hình 3: Diễn tiến xét nghiệm trong quá trình điều trị

Phân tích di truyền

Trình tự biến thể số sao chép cho thấy bệnh nhân có kiểu nhân 46 XY và không có biến thể số lượng bản sao đáng kể trong bộ gen. Trình tự bảng NGS (G4500) đã tiết lộ hai biến thể ở trẻ sơ sinh: một là dị hợp tử dạng đột biến sai nghĩa của WT1

(NM_024426.6; exon 9; c.1400G>A, p.Arg467Gln), được coi là có khả năng gây bệnh theo hướng dẫn của ACMG. Loại còn lại là đột biến gen dị hợp tử của COL4A4 (NM_000092.5; exon 30; c.2591G>T; p.Gly864Val), được phân loại là VUS – chưa rõ chức năng (Bảng 2).

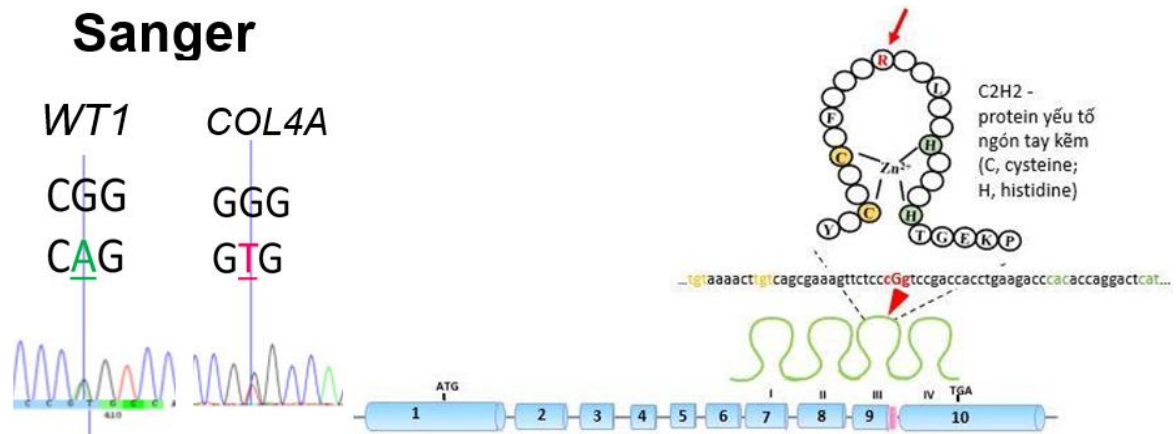
Bảng 2: Kết quả phân tích giải trình tự gene NGS của trẻ

Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
WT1	Trội (AD) Mắc phải (Smu)	Dị hợp	chr11: 32392019	NM_000378.6: c.1349G>A (NP_000369.4: p.Arg450Gln)	Đột biến sai nghĩa	1. Denys-Drash syndrome (AD, SMu) 2. Frasier syndrome (AD, SMu) 3. Meacham syndrome 4. Nephrotic syndrome, type 4 (AD) 5. Wilms tumor, type 1 (AD, SMu)	Gây bệnh
COL4A4	Trội (AD) Lặn (AR)	Dị hợp	chr2: 227056070	NM_000092.5: c.2591G>T (NP_000083.3: p.Gly864Val)	Đột biến sai nghĩa	1. Alport syndrome 2, autosomal recessive (AR) 2. Hematuria, familial benign (AD)	Chưa được báo cáo trên Clinvar

Biến thể p.Arg467Gln, là một biến thể mới nhưng có thể giả thiết là phần cấu tạo 1 phân loại protein ngón tay kẽm thứ 3 gây ra hội chứng Denys-Drash. Những biến thể này chưa được báo cáo trên cơ sở dữ liệu

GnomAD. Các đột biến đã được xác nhận bằng trình tự sanger (Hình 4).

Không phát hiện đột biến ở các gen PKD1, PKD2 và PKHD1.



Hình 4: Giải trình tự Sanger và cơ chế gây bệnh của đột biến gene WT1

III. BÀN LUẬN

WT1 được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường. Có khoảng 500 ca các phổ rối loạn của WT1 được ghi nhận. Riêng dạng rối loạn biểu hiện dị hình thận hai bên bé gái mang gen WT1 có đột biến sai nghĩa dị hợp tử c.12439A.G của gen PKD1 chỉ có 1 một trường hợp hiếm gặp thì cho đến nay, trẻ có mang đột biến gene WT1 có kiểu hình hội chứng Denys-Drash (DDS) gây ra bệnh cảnh tương tự bệnh thận đa nang vẫn chưa

được báo cáo. Ngoài ra có hai ca bệnh khác về kiểu hình giống PKD đã được báo cáo ở hai trẻ em bị mất đoạn vị trí 11p13 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 11.

Ca bệnh của chúng tôi có biểu hiện nặng ở giai đoạn sơ sinh và tử vong khi trẻ 47 ngày tuổi chủ yếu liên quan đến suy thận. Chúng tôi không thể xác định các cơ chế cơ bản, liệu rối loạn chức năng thận là do bệnh lý cầu thận hay khối u WT1/u nguyên bào thận, vì kết quả tổng phân tích nước tiểu,

sinh thiết mô học, chẩn đoán hình ảnh CT/MRI thận không thể được do tình trạng bệnh nhân quá nặng và vô niệu hoàn toàn.

Trong ca lâm sàng của chúng tôi, siêu âm cho thấy hai thận to tăng âm, mất phân biệt tủy-vỏ với một số tổn thương dạng nang. Khám thực thể và xét nghiệm không phát hiện bất thường các hệ cơ quan khác ngoài thận. Hơn nữa, phá hệ gia đình có hai anh chị em bị ảnh hưởng gợi ý nhiều đến bệnh thận đa nang di truyền trội ở sơ sinh (ADPKD) hơn là bệnh thận đa nang di truyền lặn (ARPKD). Tuy nhiên, bố mẹ đều khỏe mạnh và giải trình tự gen (NGS) không phát hiện đột biến ở PKD1/2 hoặc PKHD1 mà chỉ phát hiện 2 đột biến ở gen WT1 và gen COL4A4. Điều này gợi ý rằng cả bố và mẹ đều có thể chứa các gen gây bệnh lý tạo nang như thể khảm ở gò sinh dục.

Đột biến WT1 DDS góp phần gây ra bệnh thận như thế nào

Bệnh thận là đặc điểm chính nhất quán của DDS và xuất hiện ở 95% tất cả các trường hợp được báo cáo.

Thời gian khởi phát bệnh thận trung bình ở DDS là 1,37 (0,01-17) năm, hiếm khi phát triển trước khi sinh. Đột biến gen WT1 tại trình tự Arg467Gln đã được báo cáo trong 6 trường hợp khác, hai trong số đó gây ra bệnh cảnh nghiêm trọng hội chứng Potter. Y văn ghi nhận đột biến gen WT1 R467Q là yếu tố liên quan mạnh về gây bệnh đối với sự hình thành thận.

Ở giai đoạn phôi thai, gen WT1 được biểu hiện mạnh ở nắp trung mô bao quanh chồi niệu quản, đặc biệt ở các quai mao mạch và giới hạn ở các tế bào có chân của cầu thận. Vì vậy, rối loạn WT1 sẽ ảnh hưởng chủ yếu đến cầu thận, không gặp ở ống lượn xa và ống góp.

Vài trường hợp hiếm gặp có bệnh thận đa nang (PKD) khu trú hoặc lan tỏa đã được báo cáo trong các rối loạn WT1. Trong đó một trường hợp có đột biến WT1 đồng hợp tử có hội chứng Denys-Drash và PKD1. Bên cạnh đó những báo cáo ca còn lại là mất đoạn lớn nhiễm sắc thể 11p13. Do đó có thể đưa ra giả thuyết rằng đột biến WT1 chỉ có thể gây ra kiểu hình bệnh thận đa nang nếu các có sự tương tác nhau giữa các gen để cùng biểu hiện.

Nguyên nhân gây ra PKD hoặc/và bệnh cầu thận, bệnh u nguyên bào vẫn chưa rõ ràng. Ca lâm sàng của chúng tôi do không có đầy đủ chẩn đoán hình ảnh cũng như đánh giá mô học nên không thể loại trừ khối u Wilms và/hoặc bệnh u nguyên bào thận. Khối u Wilms khó có thể biểu hiện ở giai đoạn sơ sinh bệnh nhi này (22 ngày tuổi). Khối u Wilms chiếm 74% DDS với độ tuổi khởi phát trung bình là 1,65 (0,01-13). Khối u Wilms hai bên có tần suất ít gặp ở trẻ có đột biến sai nghĩa WT1 (17%) hoặc mất đoạn NST lớn (24%) so với những trẻ có đột biến xóa đoạn nhỏ (52%)⁵. Một bài báo năm 2015 đã đưa ra rằng đột biến DDS gây suy thận nặng và u nguyên bào thận². Trong nghiên cứu này, kết quả siêu âm bụng tương tự như trường hợp của chúng tôi (thận to tăng âm và nhiều nang hai bên) và giải phẫu bệnh cho hình ảnh các cầu thận chưa trưởng thành. Do đó u nguyên bào thận có thể là một trong những khả năng gây suy thận trong ca lâm sàng của chúng tôi.

Sự liên quan của đột biến COL4A4

Vai trò của biến thể dị hợp tử COL4A4 p.Gly864Val (VUS) trong biểu hiện bệnh thận đa nang vẫn chưa rõ ràng. Về cấu tạo, có sáu loại tiểu đơn vị Collagen alpha nhóm IV, bao gồm $\alpha 1$ đến $\alpha 6$, tạo ra mạng lưới (1) $\alpha 1\alpha 2$, (2) $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ và (3) $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$. Trong

quá trình hình thành thận, có sự chuyển đổi các lớp biểu hiện gen collagen IV và sự lắng đọng sau khi các phân tử collagen được hoàn thiện. Ở quá trình phôi học của thận, mạng lưới collagen $\alpha3(\alpha4)\alpha5(IV)$ thay thế $\alpha1(\alpha1)\alpha2(IV)$ của màng đáy cầu thận, trong khi lớp đáy của tế bào ống thận được cấu tạo chủ yếu từ $\alpha1(\alpha1)\alpha2(IV)$ và $\alpha5(\alpha5)\alpha6(IV)$. Đột biến dị hợp tử ở gen COL4A1 gây ra kiểu hình nang thận của hội chứng HANAC (bệnh mạch máu thận di truyền, phình động mạch và chứng chuột rút cơ, MIM 611773). Tiểu đơn vị $\alpha4(IV)$ được hiện diện trong thận phôi người ở tuần thứ 11 của thai kỳ và là thành phần chính của tế bào màng đáy cầu thận trưởng thành. Các biến thể COL4A4 chiếm khoảng 15% các bệnh lý cầu thận trong hội chứng Alport khởi phát ở người trưởng thành. Những bệnh nhân có biến thể COL4A4 đồng hợp tử biểu hiện ban đầu là tiểu máu/protein niệu và tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối ở tuổi 40-50. Ngược lại, người mang gen dị hợp tử thường tiểu máu không triệu chứng và chức năng thận bình thường cho đến tuổi trung niên.

Nghiên cứu trước đây cho thấy các biến thể dị hợp tử COL4A4 có thể tác động lên kiểu hình bệnh thận đa nang. WT1 điều hòa sự biểu hiện COL4A1 và COL4A2 ở chuột WT1 KO và tình trạng vô tinh ở người. Do đó, khi có mặt của gen COL4A4 trong bệnh thận nên đánh giá thêm xét nghiệm nước tiểu, chức năng thận và siêu âm của cha mẹ trẻ. Có thể đưa ra giả thuyết rằng biến thể WT1 có thể thay đổi kiểu biểu hiện của màng đáy cầu thận ở vị trí các ống góp, điều này cần thiết cho sự tăng sinh và biệt hóa của các cầu thận đang phát triển.

Khả năng của ARPKD (bệnh thận đa nang di truyền lặn)

Trong ca bệnh của chúng tôi, đầu tiên phải chẩn đoán phân biệt ARPKD trong trường hợp này. ARPKD là nguyên nhân hàng đầu gây ra PKD ở trẻ sơ sinh, biểu hiện các đặc điểm của hội chứng Potter gồm thận to hai bên, xơ hóa gan và giảm sản phổi². Trong ARPKD, kiểu hình gan chủ yếu là xơ gan bẩm sinh hơn là bệnh gan đa nang. Thường gặp là giãn của ống mật chung và hội chứng Caroli (giãn đường mật trong gan không tắc nghẽn) và sự. Ngoài ra, khoảng 30-50% trường hợp bị suy hô hấp trong giai đoạn chu sinh/sơ sinh, nguyên nhân là do thiếu sản phổi do thiếu ối².

Siêu âm ARPKD thường cho thấy thận tăng âm hai bên với nhiều nang bắt nguồn từ các ống góp bị giãn và các ống lượn xa, mất phân biệt vỏ-tủy và chủ mô thận dày^{2,4}. Tuy nhiên, nang thận trong ARPKD thường biểu hiện dưới dạng nhiều u nang nhỏ (dạng muối tiêu)². Khác biệt với ca lâm sàng của chúng tôi là về mặt hình ảnh trong nang với kích thước thay đổi và về sinh hóa, trẻ không có biểu hiện bất thường gan mật. Tăng áp tĩnh mạch cửa và sinh thiết mô học gan hóa sợi là biểu hiện thường có trong ARPKD khi sinh⁶. Do đó, trên ca này có thể chẩn đoán ARPKD không phù hợp.

Khả năng mắc ADPKD (bệnh thận đa nang di truyền trội) ở trẻ sơ sinh

ADPKD ở thai nhi và/hoặc trẻ sơ sinh là chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất của ARPKD. Một phần nhỏ (1-2%) bệnh nhân ADPKD có thể biểu hiện trong thời thơ ấu hoặc thậm chí trước khi sinh với kiểu hình không thể phân biệt được với ARPKD^{6,2}. Trên siêu âm, ADPKD giai đoạn đầu cho thấy thận to và tăng âm giống ARPKD, nhưng thường có ít nang hơn ARPKD, và không ghi nhận thiếu ối.

Các gia đình trong đó một đứa trẻ biểu hiện ADPKD khởi phát sớm có tỷ lệ tái phát sớm cao ở những đứa trẻ tiếp theo, đưa ra giả thuyết một yếu tố biến đổi di truyền trong gia đình dẫn đến biểu hiện bệnh sớm.

Các nghiên cứu trước đây ghi nhận sự di truyền của các biến thể PKD1 có biểu hiện bệnh thận rất phổ biến ở giai đoạn đầu ADPKD (30-70%), cho thấy rằng sự góp mặt 2 allele của gen PC-1 có liên quan đến các bệnh cảnh nặng. Một bài báo của Bergmann tìm thấy tương tác giữa biến thể di hợp tử của gen PKHD1 hoặc HNF1b dẫn đến biểu hiện bệnh. Tuy nhiên, điều này chưa được xác nhận.

Các kiểu hình bệnh thận đa nang thay đổi tùy vào loại gen (ví dụ: đột biến PKD1 nghiêm trọng hơn đột biến PKD2) và loại đột biến (đột biến cắt ngắn ở PKD1 dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối sớm hơn so với đột biến không cắt ngắn) và sự hiện diện của các gen điều hòa. Do đó, sự kết hợp giữa gen PKD với allele của các gen khác (ví dụ như WT1, HNF1B) cũng có thể làm khuếch đại thêm kiểu hình bệnh thận.

Kiểu hình PKD có thể được biểu hiện bằng sự di truyền lặn hoặc thể khảm tuyến sinh dục của gen liên quan đến PKD từ bố mẹ. Tuy nhiên, giải trình tự exome G4500 không thể phát hiện gen nghi ngờ, có thể là do giới hạn kỹ thuật của trình tự đọc ngắn 100-150 bp. Có thể cần giải trình tự toàn bộ exome (WES) hoặc kỹ thuật NGS với trình tự đọc dài để không bỏ qua các biến thể cấu trúc và giải thích kiểu hình nghiêm trọng trong ca lâm sàng của chúng tôi.

Lý do tại sao bệnh thận đa nang tái phát ở hai anh chị em có cha mẹ khỏe mạnh vẫn chưa rõ ràng, vì phân tích di truyền chưa có thể thực hiện ở các thế hệ trước (ví dụ: WGS, phân tích đột biến tế bào sinh dưỡng). Tuy

đột biến mới (de novo) khó có thể xảy ra ở hai lần mang thai liên tiếp nhưng các đột biến WT1 có thể được di truyền bởi thể khảm dòng mầm của bố mẹ. Hoặc có khả năng một gen ẩn khác có thể góp phần tạo ra các kiểu hình bệnh thận nặng mà bảng G4500 đã bỏ qua. Ngoài ra, gần đây, sau PKD1 và PKD2, các biến thể mất chức năng của IFT140 trở thành yếu tố phổ biến thứ ba cần quan tâm. Tác nhân này là một loại protein cấu trúc đường mật có thể sửa đổi phổ biểu hiện PKD.

IV. KẾT LUẬN

Các đặc điểm nổi bật của PKD ở trẻ sơ sinh của chúng tôi với biến thể WT1 p.Arg467Gln cho thấy WT1 có thể đóng một vai trò trong việc phát triển các kiểu hình PKD thông qua tương tác với các gen gây bệnh thận đa nang chưa được xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barboux S, Niaudet P, Gubler MC**, Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome, *Nat Genet*, 1997, 17(4), 467–470.
2. **Bergmann C**, ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies, *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(1), 15–30.
3. **Koziell AB, Grundy, Barratt TM, et al**, Evidence for the Genetic Heterogeneity of Nephropathic Phenotypes Associated with Denys-Drash and Frasier Syndromes, *The American Journal of Human Genetics*, 1999, 64(6), 1778–1781.
4. **Mchaile D, Mrindoko P, Mselle M, et al**, Neonatal Polycystic Kidney Disease in a One-Day-Old Baby: A Case Report, *Pediatric Health Med Ther*, 2020, 11, 445–448.

5. **Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, et al**, Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development, *Am J Med Genet A*, 2004, 127A(3):249-57.
6. **Sweeney WE, Avner ED**, Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive, *Gene Reviews®*, 1993, University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
7. **Wilm B, Muñoz-Chapuli R**, The Role of WT1 in Embryonic Development and Normal Organ Homeostasis, *Methods Mol Biol*, 2016, 1467, 23–39.